

B4

Confocal laser scanning microscope fits objective and beam divider combiner into single modular unit on plate in sealed housing at constant temperature.

Veröffentlichungsnr. (Sek.) DE19914049
Veröffentlichungsdatum : 2000-10-05
Erfinder : ENGELHARDT JOHANN (DE); BRADL JOACHIM (DE)
Anmelder : LEICA MICROSYSTEMS (DE)
Veröffentlichungsnummer : ☐ DE19914049
Aktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-normiert) DE19991014049 19990327
Prioritätsaktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-normiert) DE19991014049 19990327
Klassifikationssymbol (IPC) : G02B21/18
Klassifikationssymbol (EC) : G02B21/00M4A
Korrespondierende Patentschriften

Bibliographische Daten

The objective (2) and beam divider and combiner (5) consists of a modular unit (8) coupled by interface (9) to the illuminating and scanning beam path (4) of the microscope (1). The unit (8) and the interface (9) are placed in the stand and so coupled to the microscope instead of the conventional objective turret, and the optical components of the unit (8) are mounted on a plate (11) in an airtight and thermally sealed housing (12). The unit (8) is held at constant temperature by means of an inbuilt heat-emitting component, specifically a diode laser source and are so designed as to fit onto their plate (11) by special holders which allow for temperature compensation and so leave the optical adjustment of the modular unit (8) unchanged. The objective stage (14) sits horizontal with the housing (12) coupled up and is accessible from outside so it can be adjusted from outside e.g. by motor and is operated by joystick etc.

Daten aus der esp@cenet Datenbank - - I2



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 14 049 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
G 02 B 21/18

⑳ Aktenzeichen: 199 14 049.9
㉔ Anmeldetag: 27. 3. 1999
㉕ Offenlegungstag: 5. 10. 2000

DE 199 14 049 A 1

㉗ Anmelder:
Leica Microsystems Heidelberg GmbH, 69120
Heidelberg, DE

㉘ Vertreter:
Ullrich & Naumann, 69115 Heidelberg

㉙ Erfinder:
Engelhardt, Johann, Dr., 76669 Bad Schönborn, DE;
Bradl, Joachim, Dr., 69198 Schriesheim, DE

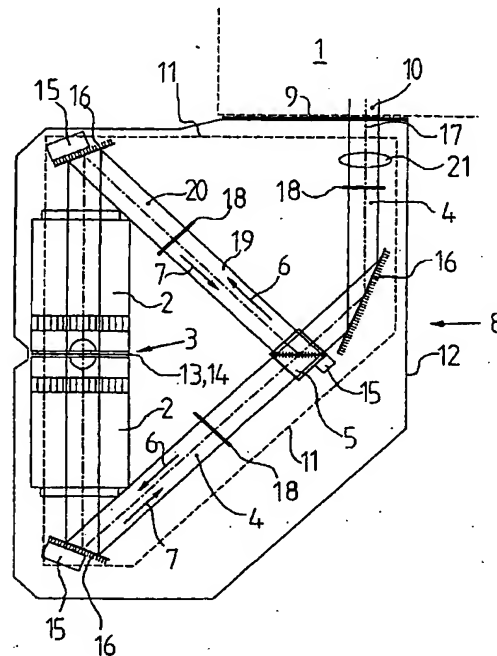
㉚ Entgegenhaltungen:
DE 195 30 136 C1
DE 196 29 725 A1
DE 40 40 441 A1
DE 39 18 412 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉛ **Mikroskop**

㉜ Ein Mikroskop (1), vorzugsweise ein konfokales Laserscannmikroskop, mit einer Lichtquelle, einem Detektor und zwei Objektiven (2), wobei beidseits der Objektebene (3) je eines der Objektive (2) angeordnet ist und die Objektive (2) gegeneinander gerichtet sind und einen gemeinsamen Fokus haben und wobei im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (4) mindestens ein Strahlteiler (5) zur Aufteilung des Beleuchtungslichts (6) auf die Objektive (2) und ein Strahlvereiniger (5) zur Zusammenführung des von den Objektiven (2) kommenden Detektionslichts (7) vorgesehen ist, ist zur wahlweisen, nachträglichen Realisierung höchstauflösender Mikroskoptechniken dadurch gekennzeichnet, dass die Objektive (2) und der Strahlteiler/Strahlvereiniger (5) zu einer modularen Baugruppe (8) zusammengefasst sind und dass die Baugruppe (8) eine Schnittstelle (9) zum Ankoppeln an den Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (4) des Mikroskops (1) aufweist.



DE 199 14 049 A 1

Die Erfindung betrifft ein Mikroskop, vorzugsweise ein konfokales Laserscannmikroskop, mit einer Lichtquelle, einem Detektor und zwei Objektiven, wobei beidseits der Objektivebene je eines der Objektive angeordnet ist und die Objektive gegeneinander gerichtet sind und einen gemeinsamen Fokus haben und wobei im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang mindestens ein Strahlteiler zur Aufteilung des Beleuchtungslichts auf die Objektive und ein Strahlvereiner zur Zusammenführung des von den Objektiven kommenden Detektionslichts vorgesehen ist.

Mikroskope der gattungsbildenden Art, insbesondere Mikroskope, bei denen zwei gegeneinander gerichtete Objektive mit gemeinsamem Fokus in der Bildebene vorgesehen sind, sind seit geraumer Zeit aus der Praxis bekannt. Lediglich beispielhaft wird dazu auf die EP 0 491 289 B1 verwiesen. Aus dieser Druckschrift ist ein doppelkonfokales Rastermikroskop mit den gattungsbildenden Merkmalen bekannt. Im Konkreten handelt es sich dort um ein Rastermikroskop, bei dem eine nicht polarisierende Strahlteiler Vorrichtung zur Aufspaltung des beleuchtenden Lichts in kohärente Anteile vorgesehen ist. Die Strahlteiler Vorrichtung dient zur Beleuchtung der gegeneinander gerichteten Objektive und zum Zusammenführen von zueinander kohärenten Lichtstrahlen von den gegeneinander gerichteten Objektiven. Mit den dort realisierten optischen Bauteilen ist eine hohe Auflösung realisierbar.

Bei dem aus der EP 0 491 289 B1 bekannten Mikroskop handelt es sich um ein sogenanntes "High-End"-Mikroskop, bei dem ein interferometrischer Strahlengang realisiert ist. Ein solches Mikroskop ist äusserst aufwendig in der Konstruktion und daher – bereits in der Grundausstattung – im Vergleich zu herkömmlichen Mikroskopen teuer. Darüber hinaus sind diese "High-End"-Mikroskope spezielle Aufbauten, die auf optischen Bänken einen ganz erheblichen Platzbedarf aufweisen und dementsprechend auch sehr anfällig im Hinblick auf äussere Einflüsse sind. Vor allem aber ist für die dort vorgesehene "High-End"-Mikroskopie ein besonderes Mikroskop erforderlich, ohne dass man dabei herkömmliche Mikroskope mit den dortigen Möglichkeiten nutzen kann.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die aus dem gattungsbildenden Stand der Technik bekannte höchstauflösende Mikroskoptechnik bei herkömmlichen Mikroskopen, so beispielsweise bei konfokalen Laserscannmikroskopen, realisieren zu können, insbesondere auch durch Nachrüsten.

Die voranstehende Aufgabe wird durch die Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst. Danach ist ein gattungsbildendes Mikroskop dadurch gekennzeichnet, dass die Objektive und der Strahlteiler/Strahlvereiner zu einer modularen Baugruppe zusammengefasst sind und dass die Baugruppe eine Schnittstelle zum Ankoppeln an den Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang des Mikroskops aufweist.

Erfindungsgemäss ist zunächst einmal erkannt worden, dass man herkömmliche Mikroskope, so beispielsweise konfokale Laserscannmikroskope, nachträglich mit höchstauflösenden Mikroskoptechniken ausstatten kann, ohne dabei den eigentlichen Charakter des herkömmlichen Mikroskops aufzugeben. Des weiteren ist erkannt worden, dass die Realisierung höchstauflösender Mikroskoptechniken herkömmlicher Mikroskope auch im Nachhinein möglich ist, nämlich dadurch, dass man die wesentlichen Bauteile, die für die höchstauflösende Mikroskoptechnik verantwortlich sind, zu einer nachrüstbaren Baugruppe zusammenfasst. In erfindungsgemässer Weise sind daher die Objektive und der Strahlteiler/Strahlvereiner zu einer modularen Baugruppe

zusammengefasst. Diese Baugruppe weist eine Schnittstelle zum Ankoppeln an den Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang des Mikroskops auf. Die modulare Baugruppe ist – für sich gesehen – unabhängig handhabbar und kann mit ihrer Schnittstelle an das Mikroskop angekoppelt werden, wobei eine Ankopplung an den Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang unabdingbar ist.

In vorteilhafter Weise lässt sich die Baugruppe mit ihrer Schnittstelle an Stelle eines herkömmlichen Objektivs bzw. Objektivrevolvers in das Mikroskopstativ einbringen und dabei in das Mikroskop – in dessen Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang – ankoppeln. Insoweit ist eine Umrüstung auf einfache Weise möglich, nämlich nach Entnahme des Objektivs bzw. des Objektivrevolvers, wodurch ein Ankoppeln der hier in Rede stehenden High-End-Baugruppe möglich ist.

Im Hinblick auf eine konkrete Ausgestaltung der die optischen Bauteile umfassenden Baugruppe sind die Bauteile der Baugruppe auf einer Grundplatte montiert. Zur Vermeidung einer temperaturabhängigen Veränderung des Strahlengangs ist es von besonderem Vorteil, wenn die Grundplatte aus einem Material mit geringem Wärmeausdehnungskoeffizienten gefertigt ist. Insoweit kommen Materialien wie Invar oder Suprainvar in Frage. Diese Werkstoffe haben im Verlauf der hier auftretenden Temperaturen nahezu keine thermische Ausdehnung, so dass eine temperaturbedingte Veränderung des Strahlengangs bzw. eine entsprechende Dejustage nahezu ausgeschlossen ist.

Im Hinblick auf eine besonders sichere Positionierung der optischen Baugruppe ist es von weiterem Vorteil, wenn die optischen Bauteile der Baugruppe – vorzugsweise auf der Grundplatte angeordnet – in einem Gehäuse angeordnet sind. Zur Vermeidung äusserer Einflüsse könnte das Gehäuse hermetisch abgedichtet sein. Auch eine thermische Isolation ist von Vorteil, um nämlich äussere Temperatureinflüsse auf den Justagezustand wirksam zu vermeiden.

Zur wirksamen Vermeidung einer Dejustage könnte man innerhalb des Gehäuses eine definierte Temperatur vorgeben, in deren Bereich der Strahlengang justiert ist. Zum Erhalt dieser Temperatur könnte die optische Baugruppe ein Bauteil mit definierter, zumindest weitgehend konstanter Wärmeabgabe umfassen. Das wärmeabgebende Bauteil müsste derart dimensioniert sein, dass es geeignet ist, die Baugruppe auf einer konstanten Betriebstemperatur zu halten, und zwar unter Berücksichtigung der dort möglicherweise realisierten thermischen Isolation. Bei dem wärmeabgebenden Bauteil könnte es sich um eine Laserlichtquelle, vorzugsweise um einen Diodenlaser, handeln.

Eine weitere Möglichkeit zur Vermeidung einer Dejustage aufgrund thermischer Ausdehnungen liegt darin, dass die optischen Bauteile der Baugruppe derart konstruiert und auf der Grundplatte – gegebenenfalls mittels besonderer Halter – montiert und angeordnet sind, dass sich temperaturbedingte Ausdehnungen gegenseitig kompensieren und daher keinen Einfluss auf den optischen Justierzustand der Baugruppe haben. Dies lässt sich ganz besonders dann realisieren, wenn einzelne Bauteile derart konstruiert sind, dass sie ausschliesslich eine lineare Ausdehnung, d. h. eine Ausdehnung in einer Richtung, aufweisen. Durch entsprechende endseitige Halterungen und einander entgegengerichtete Ausdehnungen kann eine gegenseitige Kompensation im Temperaturverlauf stattfinden, ohne dass sich der Strahlengang verändert. Auch durch diese Massnahme ist eine Dejustage zumindest weitgehend vermieden.

Die optische Baugruppe könnte neben den beiden einander entgegengerichteten Objektiven und dem Strahlteiler/Strahlvereiner weitere optische Bauteile aufweisen.

Ein weiteres Bauteil, welches in vorteilhafter Weise eben-

falls integraler Bestandteil der Baugruppe ist, ist der Objektisch, der zwischen den Objektiven angeordnet ist. Bei an das Mikroskop angekoppelter Baugruppe bzw. bei angekoppeltem Gehäuse ist der Objektisch horizontal ausgerichtet, so dass die zu untersuchenden Objekte in konventioneller Weise auf den Tisch auflegbar sind.

Des weiteren ist es von Vorteil, wenn der Objektisch von aussen des Gehäuses zugänglich ist. Insoweit lässt sich der Objektisch von ausserhalb bedienen, insbesondere mit der zu untersuchenden Probe bestücken, ohne dass dazu ein Öffnen des Gehäuses erforderlich ist. Im Rahmen einer solchen Anordnung ist der Objektisch und das darauf liegende Objekt durch das Gehäuse geschützt.

Der Objektisch könnte nicht nur von ausserhalb des Gehäuses mit einem Objekt belegt werden, sondern auch von ausserhalb des Gehäuses einstellbar bzw. verstellbar sein. Dazu könnte der Objektisch motorangetrieben sein, wobei zur Betätigung des Objektisches ein Betätigungsorgan, vorzugsweise in Form eines Joysticks oder Trackballs, vorgesehen sein kann.

Die die optischen Bauteile enthaltende Baugruppe könnte des weiteren eine Optik zur Verlagerung der Pupille der in der Baugruppe verwendeten Objektive umfassen. Dadurch ist eine Anpassung an den durch die Baugruppe nunmehr erweiterten Strahlengang möglich. Die Optik zur Verlagerung der Pupille könnte durch eine virtuelle Abbildung oder durch eine reelle Zwischenabbildung realisiert sein. Im Konkreten könnte die Verlagerung der Pupille durch eine im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang nahe der Einkopplungsstelle angeordnete Optik realisiert sein. Ebenso ist es denkbar, dass die Verlagerung der Pupille durch den Austausch der Tubuslinse des Mikroskops realisiert ist. Wesentlich ist insoweit, dass eine Verlagerung der Pupille zur Anpassung nach Einbringung der Baugruppe in das Mikroskopstativ an Stelle des Objektivrevolvers möglich ist, nämlich eine Anpassung der Lage der Pupille der Objektive, da die Objektive in der Baugruppe, beispielsweise in einem Interferometermodul, weiter vom Mikroskopstativ entfernt sind als das im konventionellen Betriebsmodus mit Objektivrevolver der Fall ist. Ein Austausch der Tubuslinse, die auf einem geeigneten Linsenrad angeordnet sein könnte, ist grundsätzlich denkbar.

Die Baugruppe könnte des weiteren einen im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang angeordneten Spiegel zur Umlenkung des Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengangs umfassen. Durch Verwendung eines solchen Spiegels und durch die damit erreichte Umlenkung des Strahlengangs lässt sich eine kompakte Bauweise der Baugruppe realisieren.

Zwischen der Einkopplungsstelle und dem Strahlteiler, vorzugsweise zwischen der Einkopplungsstelle und dem voranstehend genannten Spiegel, könnte im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang ein Shutter angeordnet sein, nämlich zum Ausblenden des Strahls oder zumindest eines Teilstrahls.

Unmittelbar den beiden Objektiven vorgeordnet könnte dann ebenfalls wieder ein Spiegel zur Umlenkung des Beleuchtungs-/Detektionslichts vorgesehen sein. Diese beiden Spiegel dienen ebenfalls zur Realisierung einer kompakten Bauweise der gesamten Baugruppe, wodurch sich die Grösse des erforderlichen Gehäuses reduzieren lässt. Im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang zwischen dem Strahlteiler und dem Spiegel kann dann wiederum ein Shutter vorgesehen sein, der ebenfalls zum Ausblenden bzw. Teilausblenden des Lichtstrahls dient, und zwar je nach den Erfordernissen der konkreten Anwendung.

Des weiteren ist es denkbar, dass die Baugruppe optische Bauteile zur Beeinflussung von Interferenzerscheinungen,

insbesondere zum Phasenabgleich, umfasst, nämlich um einen interferometrischen Strahlengang zu realisieren. Dazu könnten ganz besondere Interferometer integriert sein, so beispielsweise Sagnac-, Michelson-, Twyman-Green- oder Mach-Zehnder-Interferometer, die sich zur Bildung eines interferometrischen Strahlengangs ganz besonders eignen. Des weiteren könnte die Baugruppe optische Bauteile zum Betrieb der 4Pi-, SWFM-, I²M-, I³M-, I³M-Mikroskoptechnologie umfassen, wobei es sich dabei um eine äusserst komplizierte "High-End"-Mikroskoptechnologie unter Verwendung unterschiedlichster Mikroskopmethoden handelt. Für all diese Methoden ist wesentlich, dass mit gegeneinander gerichteten Objektiven gearbeitet wird.

In weiter vorteilhafter Weise lassen sich die wesentlichen optischen Bauteile der Baugruppe zwecks Justage positionieren, nämlich durch den Bauteilen zugeordnete Aktoren. Diese Aktoren könnten über Steuereinheiten ansteuerbar sein, wobei die Steuereinheiten ausserhalb der Baugruppe oder innerhalb der Baugruppe – in diese integriert – vorgesehen sein können. In besonders vorteilhafter Weise sind die Aktoren rechnergesteuert, so dass sich eine Justage mittels geeignetem Rechnerprogramm durchführen lässt. Eine entsprechende Benutzerführung – zur Justage – ist denkbar.

Des weiteren könnten verschiedene Kenngrössen des Betriebszustandes der Baugruppe mittels Detektoren detektierbar sein, wobei die Detektoren integrale Bestandteile der Baugruppe sind. Dabei kann es sich um mechanische, elektronische und/oder optische Sensoren handeln, die sich zur Detektion der jeweiligen Kenngrössen – zur Ermittlung des Betriebszustandes der Baugruppe – besonders eignen. Hierdurch ist eine automatisierte Justage des Systems bzw. des Moduls möglich.

Wie bereits zuvor erwähnt, könnte die Baugruppe eine eigene Lichtquelle umfassen, wobei diese Lichtquelle gleichzeitig zur Temperierung der Baugruppe dienen kann. Diese Lichtquelle könnte darüber hinaus zur Generierung eines Hilfsstrahlengangs zur Justage der Bauteile dienen. Der Hilfsstrahlengang könnte dabei als interferometrischer Strahlengang generiert sein, wobei die Lichtquelle integraler Bestandteil der Baugruppe ist. Ebenso ist es denkbar, die Lichtquelle als externe Lichtquelle in die Baugruppe einzukoppeln, wobei dabei jede beliebige Lichtquelle – ungeachtet deren Grösse – in Frage kommt. Die Einkopplung mittels Lichtleitfaser ist denkbar.

Die Lichtquelle könnte als Festkörper-, Dioden- oder Gaslaser ausgeführt sein.

Schliesslich sei angemerkt, dass die Baugruppe eine Fluoreszenz-Auflicht-Einheit, einen Binokular-Tubus und/oder eine Schnittstelle zu einer konfokalen Einheit umfassen könnte. Weitere Ausgestaltungen unter Nutzung herkömmlicher Mikroskoptechniken sind denkbar.

Es gibt nun verschiedene Möglichkeiten, die Lehre der vorliegenden Erfindung in vorteilhafter Weise auszugestalten und weiterzubilden. Dazu ist einerseits auf die dem Patentanspruch 1 nachgeordneten Ansprüche, andererseits auf die nachfolgende Erläuterung eines Ausführungsbeispiels der Erfindung anhand der Zeichnung zu verweisen. In Verbindung mit der Erläuterung des bevorzugten Ausführungsbeispiels der Erfindung anhand der Zeichnung werden auch im allgemeinen bevorzugte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Lehre erläutert. In der Zeichnung zeigt

die einzige Figur in einer schematischen Darstellung den prinzipiellen Aufbau der die optischen Bauteile enthaltenden optischen Baugruppe, die aufgrund ihrer modularen Bauweise an das lediglich angedeutete Mikroskop – nachträglich – ankoppelbar ist.

In der schematischen Darstellung der Figur ist der das herkömmliche Mikroskop 1 betreffende Bereich lediglich

angedeutet. Dabei handelt es sich bei dem hier dargestellten Ausführungsbeispiel um ein konfokales Laserscannmikroskop. Dieses Laserscannmikroskop umfasst eine in der Figur nicht gezeigte Lichtquelle, einen ebenfalls in der Figur nicht gezeigten Detektor und mindestens zwei Objektive 2, wobei beidseits der Objektebene 3 je eines der Objektive 2 angeordnet ist. Die beiden Objektive 2 sind gegeneinander gerichtet und haben einen gemeinsamen Fokus.

Die Figur zeigt des weiteren, dass im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang 4 mindestens ein Strahlteiler 5 zur Aufteilung des Beleuchtungslichts 6 auf die Objektive 2 und ein Strahlvereiniger 5 zur Zusammenführung des von den Objektiven 2 kommenden Detektionslichts 7 vorgesehen ist. Dabei sei angemerkt, dass es sich bei dem Strahlteiler und Strahlvereiniger 5 um ein einziges optisches Bauteil handeln kann, wie dies in der Figur gezeigt ist.

Erfindungsgemäss sind die Objektive 2 und der Strahlteiler/Strahlvereiniger 5 zu einer modularen Baugruppe 8 zusammengefasst, wobei die Baugruppe 8 eine Schnittstelle 9 zum Ankoppeln an den Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang 10 des Mikroskops 1 aufweist.

Bei dem erfindungsgemässen Mikroskop 1 ist der relativ komplizierte Teil des Interferenzmikroskops, d. h. die die entsprechenden optischen Bauteile enthaltende Baugruppe, modular ausgebildet, so dass die modulare Baugruppe 8 grundsätzlich an ein konventionelles Mikroskop ankoppelbar ist. Somit lässt sich ein im allgemeinen teures Forschungsmikroskop nicht nur für konventionelle Betriebsmodi verwenden, sondern auch für den höchstauflösenden Mikroskopbetrieb, nämlich durch Modifikation mittels der ankoppelbaren modularen Baugruppe. Insoweit lassen sich konventionelle Baugruppen eines Mikroskops auch für den höchstauflösenden Mikroskop-Modulbetrieb verwenden. So könnte die Beleuchtung mit einer dem Mikroskop bereits zugeordneten Hochdruckdampf-Lichtquelle realisiert werden. Auch ist es denkbar, die Suche des Objekts im konventionellen Fluoreszenz-Auflichtstrahlengang durchzuführen, um danach die Parameter des gesamten Mikroskopsystems für eine Datenaufnahme mit dem höchstauflösenden Modul einstellen zu können. Auch liesse sich der relevante Objektteil des zu untersuchenden Objekts aufnehmen bzw. begrenzen. Die modulare Baugruppe 8 könnte grundsätzlich für alle Mikroskopmethoden Verwendung finden, die zwei gegeneinander gerichtete Mikroskopobjektive nutzen. Dabei handelt es sich insbesondere um die Mikroskoptechnologien 4Pi, SWFM, I²M, I³M. Hinsichtlich dieser Mikroskoptechnologien wird lediglich beispielhaft auf die EP 0 491 289 B1, US-PS 4,621,911 und US-PS 5,671,085 verwiesen. Insbesondere ist es mit diesem Modul möglich, das Objekt entweder mit dem Objekttraster – oder mit dem Strahlsanverfahren zwei- bzw. dreidimensional aufzunehmen.

Bei dem in der Figur gezeigten Ausführungsbeispiel eines erfindungsgemässen Mikroskops bzw. der dort in erfindungswesentlicher Hinsicht relevanten modularen Baugruppe 8 sind die optischen Bauteile auf einer Grundplatte 11 montiert. Diese Grundplatte 11 ist aus einem Material mit geringem Wärmeausdehnungskoeffizienten gefertigt. Im hier vorliegenden Falle handelt es sich bei dem Material der Grundplatte 11 um Suprainvar.

Die modulare Baugruppe 8 bzw. die die optischen Bauteile aufweisende Grundplatte 11 ist in einem Gehäuse 12 angeordnet, wobei das Gehäuse 12 thermisch isoliert ist. Durch Nutzung der sich im Temperaturverlauf unwesentlich ausdehnenden Grundplatte 11 und durch Vorkehrungen des Gehäuses 12 haben begrenzte Temperaturschwankungen im Umfeld des Mikroskops keinen störenden Einfluss auf den justierten Strahlengang der modularen Baugruppe 8 bzw.

des dort realisierten Interferometers.

Zur weiteren Elimination des Einflusses von Temperaturschwankungen im Umfeld des Mikroskops ist es von Vorteil, wenn die optischen Bauteile mittels ganz besonderer Halterungen befestigt bzw. positioniert sind und diese wiederum derart konstruiert und auf der Grundplatte 11 befestigt sind, dass sich Materialausdehnung aufgrund von Temperaturschwankungen nahezu vollständig ausgleichen, so dass kein Einfluss auf den optischen Justierzustand der Baugruppe 8 im Temperaturverlauf stattfindet.

Wie bereits zuvor erwähnt, könnte das Gehäuse hermetisch – luftdicht – abgedichtet sein, so dass Luftströmungen im Umfeld des Mikroskops 1 keinen störenden Einfluss auf den Strahlengang des Interferometers haben. Insoweit dürfen innerhalb der Baugruppe 8 keine Bauteile eingebaut und betrieben werden, die als Wärmequelle die Baugruppe 8 unregelmässig stark beheizen, zumal dadurch der interferometrische Strahlengang beeinflusst wird. Allerdings ist es von Vorteil, wenn beispielsweise ein Diodenlaser mit einer definierten, konstanten Wärmeabstrahlung als integraler Bestandteil der Baugruppe 8 vorgesehen ist, da sich dieser zusätzlich temperaturstabilisierend auf die Baugruppe 8 auswirkt. Insoweit könnte die Baugruppe 8 samt dem zu untersuchenden Objekt 13 auf einer insoweit günstigen Betriebstemperatur gehalten werden, so beispielsweise auf 37°C für sogenannte in-vivo-Objekte.

Die Figur lässt des weiteren erkennen, dass ein modifizierter Objektstisch 14 vorgesehen ist. Der Objektstisch 14 erstreckt sich zwischen den beiden Objektiven 2 horizontal. Somit ist eine der Bedienungsperson vertraute Benutzungssituation realisiert, wie sie nämlich bei üblichen Mikroskopen gegeben ist. Der Objektstisch 14 ist zur Positionierung relativ zu den Objektiven 2 für den Bediener manuell oder motorisiert von ausserhalb bedienbar. Als in der Figur nicht gezeigte Bedienelemente kommt ein Joystick oder ein Trackball in Frage, wodurch eine Motorsteuerung aktivierbar und steuerbar ist.

In der Figur ist des weiteren angedeutet, dass die Baugruppe 8 bzw. die die Baugruppe 8 umfassenden optischen Bauteile – zumindest teilweise – mit Aktoren 15 ausgestattet sind, die zur Beeinflussung des Interferometers dienen. Die Aktoren 15 dienen zur Positionierung des Objektstisches 14 (die zur Betätigung des Objektstisches dienenden Aktoren sind in der Figur nicht gezeigt), der dort vorgesehenen Spiegel 16 und des Strahlteilers/Strahlvereinigers 5 im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang 4, dessen optische Achse 17 – der Deutlichkeit halber – ebenfalls in der Figur angedeutet ist. Auch eine Betätigung der Objektive 2 ist mittels in der Figur nicht gezeigte Aktoren möglich.

Die Steuereinheiten der Aktoren 15 sind ausserhalb der Baugruppe 8 angeordnet, wobei die Ansteuerung der Aktoren 15 rechnergesteuert erfolgt.

Die in der Figur gezeigten Shutter 18 dienen zum Ausblenden des Lichtstrahls 19 oder zumindest eines Teilstrahls 20. Auch diese Shutter 18 sind der modularen Baugruppe 8 zugeordnet.

Bei dem in der einzigen Figur gezeigten konkreten Ausführungsbeispiel handelt es sich um die Kombination eines höchstauflösenden 4Pi-Mikroskop-Moduls (modulare Baugruppe 8) mit einem konventionellen konfokalen Laserscannmikroskop (CLSM). Dabei ist die modulare Baugruppe in dem Gehäuse 12 anstelle des in der Figur nicht gezeigten Objektrevolvers vorgesehen, wobei die modulare Baugruppe 8 mit Hilfe der kompatiblen Schnittstelle 9 in das Mikroskop 1 eingesetzt bzw. an das Mikroskopstativ angekoppelt ist. Somit ist eine Nutzung des Okulars im konventionellen Mikroskopmodus insbesondere zur Objektfindung bzw. Objekteingrenzung von Vorteil. Mit der hier vorge-

schlagenen Anordnung ist es des weiteren möglich, im konventionellen konfokalen Laserscanmikroskop ein zwei-/dreidimensionales Bild aufzunehmen.

Des weiteren zeigt die Figur schematisch die zur Pupillenverlagerung vorgesehene Optik **21** für die in der Baugruppe **8** verwendeten Objektive **2**. Die Einbringung der vorgesehene Objektivrevolvera erfordert eine Anpassung der Lage der Pupille der Objektive **2**, da diese in dem hier gezeigten Interferometermodul (modulare Baugruppe **8**) weiter vom Mikroskopstativ entfernt sind als das im konventionellen Betriebsmodus mit Objektivrevolvren der Fall ist. Eine solche Pupillenverlagerung lässt sich durch eine reelle oder durch eine virtuelle Zwischenabbildung bewerkstelligen. Ebenso ist der Austausch der Tubuslinse möglich, die im Mikroskopstativ auf einem geeigneten Linsenrad angeordnet sein kann, welches in der Figur ebenfalls nicht gezeigt ist. Eine virtuelle Pupillenverlagerung liesse sich dadurch in vorteilhafter Weise durch den Austausch der Tubuslinse realisieren, ohne weiterreichende Massnahmen ergreifen zu müssen.

Abschliessend sei ganz besonders darauf hingewiesen, dass das voranstehend erörterte Ausführungsbeispiel lediglich zur Beschreibung der beanspruchten Lehre dient, diese jedoch nicht auf das rein willkürlich gewählte Ausführungsbeispiel einschränkt.

Bezugszeichenliste

1 Mikroskop (konventioneller Teil)	30
2 Objektive	
3 Objektebene	
4 Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (in der modularen Baugruppe)	
5 Strahlteiler/Strahlvereiniger	35
6 Beleuchtungslicht	
7 Detektionslicht	
8 modulare Baugruppe	
9 Schnittstelle zum Ankoppeln an das Mikroskop	
10 Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (des Mikroskops)	40
11 Grundplatte (für die optischen Bauteile der modularen Baugruppe)	
12 Gehäuse (für die optischen Bauteile der modularen Baugruppe)	
13 Objekt (Probe)	45
14 Objektisch	
15 Aktoren	
16 Spiegel	
17 optische Achse (des Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengangs)	50
18 Shutter	
19 Lichtstrahl	
20 Teilstrahl	
21 Optik (zur Pupillenverlagerung)	55

Patentansprüche

1. Mikroskop, vorzugsweise konfokales Laserscanmikroskop, mit mindestens einer Lichtquelle, mindestens einem Detektor und zwei Objektiven (2), wobei beidseits der Objektebene (3) je eines der Objektive (2) angeordnet ist und die Objektive (2) gegeneinander gerichtet sind und einen gemeinsamen Fokus haben und wobei im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (4) mindestens ein Strahlteiler (5) zur Aufteilung des Beleuchtungslichts (6) auf die Objektive (2) und ein Strahlvereiniger (5) zur Zusammenführung des von den Objektiven (2) kommenden Detektionslichts (7)

vorgesehen ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Objektive (2) und der Strahlteiler/Strahlvereiniger (5) zu einer modularen Baugruppe (8) zusammengefasst sind und dass die Baugruppe (8) eine Schnittstelle (9) zum Ankoppeln an den Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (4) des Mikroskops (1) aufweist.

2. Mikroskop nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Baugruppe (8) mit ihrer Schnittstelle (9) anstelle eines herkömmlichen Objektivs/Objektivrevolvers in das Mikroskopstativ einbringbar und dabei an das Mikroskop (1) ankoppelbar ist.

3. Mikroskop nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die optischen Bauteile der Baugruppe (8) auf einer Grundplatte (11) montiert sind.

4. Mikroskop nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte (11) aus einem Material mit geringem Wärmeausdehnungskoeffizienten gefertigt ist.

5. Mikroskop nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte (11) aus Invar, vorzugsweise aus Suprainvar, gefertigt ist.

6. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die optischen Bauteile der Baugruppe (8) in einem Gehäuse (12) angeordnet sind.

7. Mikroskop nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse (12) hermetisch abgedichtet ist.

8. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse (12) zumindest weitgehend thermisch isoliert ist.

9. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die optische Baugruppe (8) ein Bauteil mit definierter, zumindest weitgehend konstanter Wärmeabgabe umfasst.

10. Mikroskop nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das wärmeabgebende Bauteil derart dimensioniert ist, dass es geeignet ist, die Baugruppe (8) auf einer konstanten Betriebstemperatur zu halten.

11. Mikroskop nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wärmeabgebenden Bauteil um eine Laserlichtquelle, vorzugsweise um einen Diodenlaser, handelt.

12. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die optischen Bauteile der Baugruppe (8) derart konstruiert und auf der Grundplatte (11) – gegebenenfalls mittels besonderer Halter – montiert und angeordnet sind, dass sich temperaturbedingte Ausdehnungen gegenseitig kompensieren und daher keinen Einfluss auf den optischen Justierzustand der Baugruppe (8) haben.

13. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die optische Baugruppe (8) einen zwischen den Objektiven (2) angeordneten Objektisch (14) umfasst.

14. Mikroskop nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Objektisch (14) – bei an das Mikroskop (1) angekoppeltem Gehäuse (12) – zwischen den Objektiven (2) horizontal ausgerichtet ist.

15. Mikroskop nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass auf den Objektisch (14) von ausserhalb des Gehäuses (12) zugreifbar ist.

16. Mikroskop nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Objektisch (14) von ausserhalb des Gehäuses (12) verstellbar ist.

17. Mikroskop nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Objektisch (14) motorangetrieben ist.

18. Mikroskop nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass zur Betätigung des Objektisches (14)

ein Betätigungsorgan, vorzugsweise in Form eines Joy-sticks oder Trackballs, vorgesehen ist.

19. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Baugruppe (8) eine Optik (21) zur Verlagerung der Pupille der in der Baugruppe (8) verwendeten Objektive (2) umfasst.

20. Mikroskop nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Optik (21) zur Verlagerung der Pupille durch eine virtuelle Abbildung realisiert ist.

21. Mikroskop nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Optik (21) zur Verlagerung der Pupille durch eine reelle Zwischenabbildung realisiert ist.

22. Mikroskop nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Verlagerung der Pupille durch den Austausch der Tubuslinse des Mikroskops (1) realisiert ist.

23. Mikroskop nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Verlagerung der Pupille durch eine im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (4) nahe der Einkopplungsstelle angeordnete Optik (21) realisiert ist.

24. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Baugruppe (8) mindestens einen im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (4) angeordneten Spiegel (16) zur Umlenkung des Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengangs (4) umfasst.

25. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 24, insbesondere nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der Einkopplungsstelle und dem Strahlteiler (5), vorzugsweise zwischen der Einkopplungsstelle und dem Spiegel (16), im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (4) ein Shutter (18) angeordnet ist.

26. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass den Objektiven (2) jeweils ein Spiegel (16) zur Umlenkung des Beleuchtungs-/Detektionslichts (4) vorgeordnet ist.

27. Mikroskop nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Baugruppe (8) im Beleuchtungs-/Detektionsstrahlengang (4) zwischen dem Strahlteiler (5) und dem Spiegel (16) einen Shutter (18) umfasst.

28. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Baugruppe (8) optische Bauteile zur Beeinflussung von Interferenzerscheinungen, insbesondere zum Phasenabgleich, umfasst.

29. Mikroskop nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Baugruppe (8) einen Sagnac-, Michelson-, Twyman-Green- oder Mach-Zehrer-Interferometer zur Bildung eines interferometrischen Strahlengangs umfasst.

30. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Baugruppe (8) optische Bauteile zum Betrieb der 4Pi-, SWFM-, I²M-, I³M-, I⁵M-Mikroskoptechnologie umfasst.

31. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass zur Positionierung einzelner Bauteile bzw. zur Justage der Baugruppe (8) einzelnen Bauteilen jeweils ein Aktor (15) zugeordnet ist.

32. Mikroskop nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Aktoren (15) über Steuereinheiten ansteuerbar sind.

33. Mikroskop nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuereinheiten ausserhalb der Baugruppe (8) vorgesehen ist.

34. Mikroskop nach einem der Ansprüche 31 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Aktoren (15) rechnergesteuert sind.

35. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 34, da-

durch gekennzeichnet, dass zur Detektion verschiedener Kenngrößen des Betriebszustandes der Baugruppe (8) Detektoren vorgesehen sind.

36. Mikroskop nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektoren integrale Bestandteile der Baugruppe (8) sind.

37. Mikroskop nach Anspruch 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektoren als mechanische, elektronische und/oder optische Sensoren ausgeführt sind.

38. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, dass für die Baugruppe (8) mindestens eine Lichtquelle vorgesehen ist, mit der ein Hilfsstrahlengang zur Justage der Bauteile generierbar ist.

39. Mikroskop nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass der Hilfsstrahlengang als interferometrischer Strahlengang generiert ist und die Justage automatisch erfolgt.

40. Mikroskop nach Anspruch 38 oder 39, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle integraler Bestandteil der Baugruppe (8) ist.

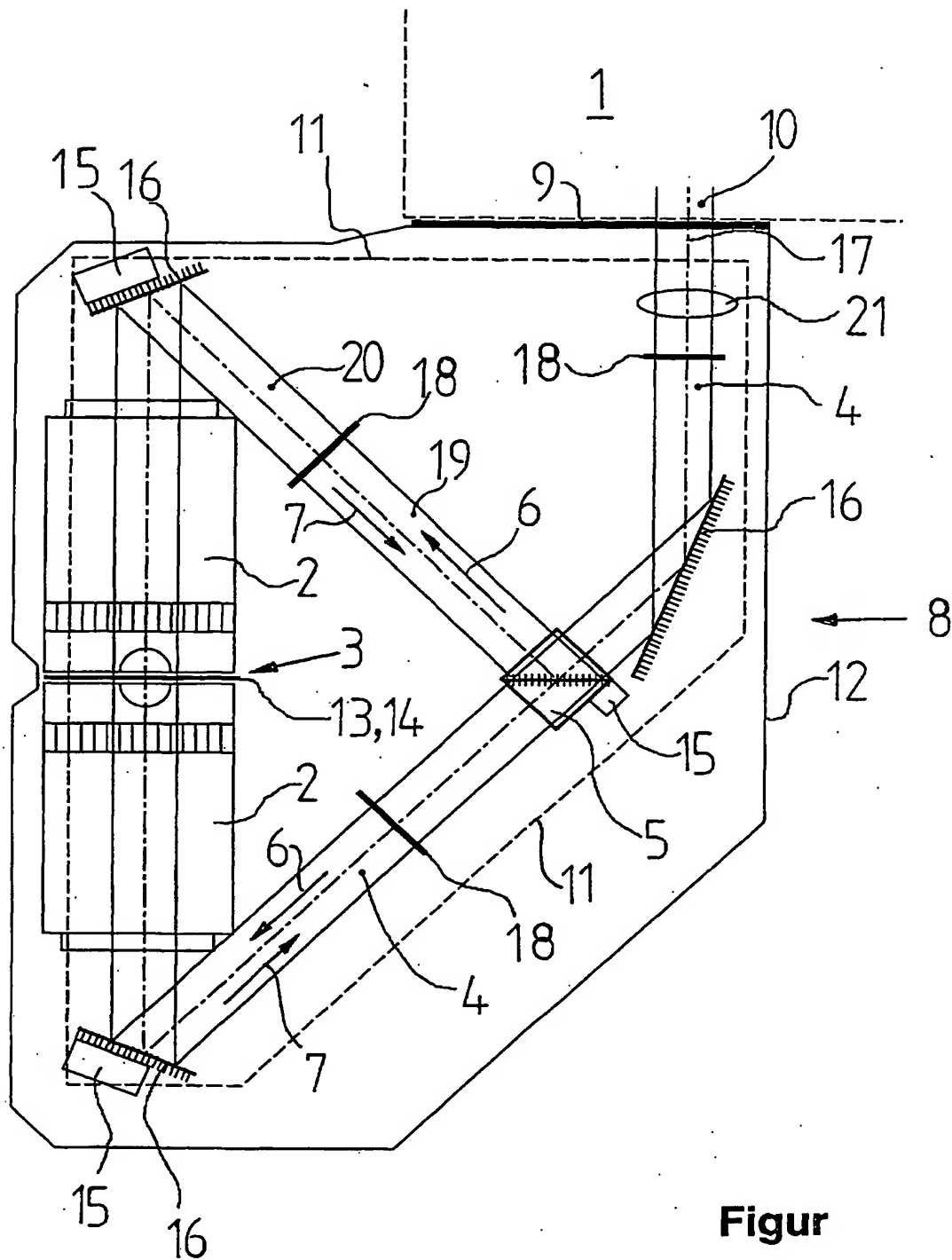
41. Mikroskop nach Anspruch 38 oder 39, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle als externe Lichtquelle in die Baugruppe (8) einkoppelbar ist.

42. Mikroskop nach einem der Ansprüche 38 bis 41, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle als Festkörper-, Dioden- oder Gaslaser ausgeführt ist.

43. Mikroskop nach einem der Ansprüche 1 bis 42, gekennzeichnet durch eine Fluoreszenz-Auflicht-Einheit, einen Binokular-Tubus und eine Schnittstelle (9) zu einer konfokalen Einheit.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -



Figur